

Le traitement par Hormone de Croissance

**Pour qui ? comment ? Quelle
Surveillance ?**

Quoi de neuf en Pédiatrie – 17 novembre
2016

• Dr E. LECOINTRE •

1957



56 d

905 g

1978



1,808 g

2005



4,202 g

Poultry Science

C'EST REPARTI POUR UN TOUR...!





Mais pour qui alors ?

Autorisation Mise Marché pédiatrique

- Déficit en hormone de croissance
- Enfant né petit pour AG
- Syndrome de Turner
- Insuffisance rénale chronique
- Dyschondrostéose/ gène SHOX
- Syndrome de Prader-Willi



Mais pour qui alors ?

Autorisation Mise Marché pédiatrique

- Déficit en hormone de croissance **60%**
- Enfant nés petit pour AG **20%**
- Syndrome de Turner **15%**
- Insuffisance rénale chronique **2%**
- Dyschondrostéose/ gène SHOX
- Syndrome de Prader-Willi



Critères d'initiation

- Pour le déficit en hormone de croissance:
 - Taille < -2DS
 - Vitesse de croissance < -1DS ou < 4cm/an

 - 2 épreuves stimulantes déficitaires:
 - Déficit complet si pic de sécrétion < 10 $\mu\text{UI/mL}$
 - Déficit partiel si pic entre 10 et 20 $\mu\text{UI/mL}$
 - Absence de déficit si pic > 20 $\mu\text{UI/mL}$

- Pour les enfants né petits pour l'âge gestationnel
 - Taille ou poids de naissance < -2DS pour AG
 - Taille < -2,5 DS (ou -3DS) à l'instauration
 - Taille < -1DS par rapport à la taille parentale ajustée
 - Pas de rattrapage statural à l'âge de 4 ans (vitesse de croissance < 0DS)

Quels produits ?

• Depuis 1988

Hormone biosynthétique
Somatotropine recombinante



TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE DISPONIBLE EN 2016

LABORATOIRE	SYSTEME INJECTEUR	CARTOUCHE	DOSE/INJECTION	CONSERVATION	AIGUILLE
IPSEN N° Vert 0 800 105 013	Nutropin Aq Pen	NUTROPIN Aq 10 mg : 2 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1 mg Maxi : 4 mg Click = 0,1 mg	Après 1 ^{ère} utilisation : 28 jours entre 2° et 8°	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm Novofine 6 mm, 8 mm
LILLY N° Vert 0 800 00 36 36	Humatropen 6 (blanc)	Umatrope 6mg (bleu) : 3ml	Mini : 0,025 mg Maxi : 1,5 mg Click = 0,025 mg	Après reconstitution : 28 jours entre 2° et 8°	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm Novofine 6 mm, 8 mm
	Humatropen 12 (vert clair)	Umatrope 12mg (mauve) : 3ml	Mini : 0,05 mg Maxi : 3 mg Click = 0,05 mg		
	Humatropen 24 (vert foncé)	Umatrope 24 mg (jaune) : 3ml	Mini : 0,1 mg Maxi : 6 mg Click = 0,1 mg		
NOVO NORDISK N° Vert 0 800 80 30 70	Nordipen 5 (orange)	Norditropine simplex 5 mg : 1,5 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,05 mg Maxi : 1,25 mg Click = 0,05 mg	Entre 2° et 8° Cartouche non utilisée	Novofine 6 mm, 8 mm
	Nordipen 10 (bleu)	Norditropine simplex 10 mg : 1,5 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1 mg Maxi : 2,5 mg Click = 0,1mg	Dans le stylo : 21 jours à température ambiante (entre 2 et 25°)	
	Nordipen 15 (vert)	Norditropine simplex 15 mg : 1,5 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1 mg Maxi : 4 mg Click = 0,1mg	Entre 2° et 8° Stylo non utilisé	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm
	Nordiflex 5 (orange)	Stylo pré rempli jetable <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,025 mg Maxi : 1,5 mg Click = 0,025 mg		
	Nordiflex 10 (bleu)	Stylo pré rempli jetable <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,05 mg Maxi : 3 mg Click = 0,05 mg		
	Nordiflex 15 (vert)	Stylo pré rempli jetable <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,075 mg Maxi : 4,5 mg Click = 0,075 mg		

PFIZER N° laboratoire 01 58 07 34 40	GoQuick 5,3 (logo bleu)	GoQuick 5,3 jetable	Mini : 0,1 mg Maxi : 1,5 mg Click = 0,05 mg	Jetable (cartouche poudre + liquide) Avant reconstitution : possibilité 1 mois temp ambiante (inf 25°) Après reconstitution : 28 jours entre 2° et 8°	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm Novofine 6 mm, 8 mm
	GoQuick 12 (logo violet)	GoQuick 12 jetable	Mini : 0,3 mg Maxi : 4,5 mg Click = 0,15 mg		
	Genotonorm Pen 5,3	Genotonorm 5,3 mg (bleu) 1 ml	Mini : 0,1 mg Maxi : 2 mg Click = 0,1 mg	Avant reconstitution : possibilité 1 mois temp ambiante (inf 25°)	
	Genotonorm Pen 12	Genotonorm 12 mg (violet) 1 ml	Mini : 0,2 mg Maxi : 4 mg Click = 0,2 mg	Après reconstitution : 28 jours entre 2° et 8°	
SANDOZ N° laboratoire 01 49 64 48 00 (GH biosimilaire) <i>(Stylo fourni par labo)</i>	Omnitrope 5 Surepal (blanc)	5 mg - 1,5ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,05 mg Maxi 2,7 mg Click = 0,05 mg	Après 1ère utilisation : 28 jours entre 2° et 8°	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm
	Omnitrope 10 Surepal (vert)	10 mg - 1,5 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1mg Maxi : 5,4 mg Click = 0,1 mg		
	Omnitrope 15 Surepal (bleu)	15 mg - 1,5ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1mg Maxi : 5,4 mg Click = 0,1 mg		
MERCK SERONO N° Vert 0 800 888 024 <i>(Stylo, aiguilles, piles fournis par labo)</i>	One Click	Saizen Click Easy 8 mg = 1,37 ml <i>Avec reconstitution</i>	Mini : 0,12 mg Maxi : 4,66 mg Click = 0,12mg	Avant reconstitution possibilité température ambiante (inf à 25°) Après reconstitution entre 2° et 8° pendant 28 jours	Fournies par le laboratoire
	Easypod	Saizen 6mg (5,83 mg/ml) Saizen 20mg (8 mg/ml) <i>Sans reconstitution</i>	6 mg Mini : 0,15 mg Maxi : 4,66 mg 20 mg Mini : 0,5 mg Maxi : 6,4 mg	Conservation 28 jours entre 2°et 8° Après 1 ^{ère} utilisation possibilité < 25° pendant 7 jours consécutifs	
	Cool - Click 2	Saizen 6mg (5,83 mg/ml) Saizen 20mg (8 mg/ml) <i>Sans reconstitution</i>	6 mg Mini : 0,3 mg Maxi : 2,92 mg 20 mg Mini : 0,4 mg Maxi : 4 mg		
FERRING	ZOMAJET 2 vision	Flacon ZOMACTON 4 mg Solvant 1,3 ml	Mini : 0,2 mg Maxi : 1,66 mg	14 j après reconstitution entre 2° et 8° Avant reconstitution T° ambiante 28 j après reconstitution entre 2° et 8°	Transjection Tête à changer 1x/semaine Adaptateur à chaque flaçon
	ZOMAJET vision X	Flacon ZOMACTON 10 mg Solvant 1ml	Mini : 0,1 mg Maxi : 5 mg		

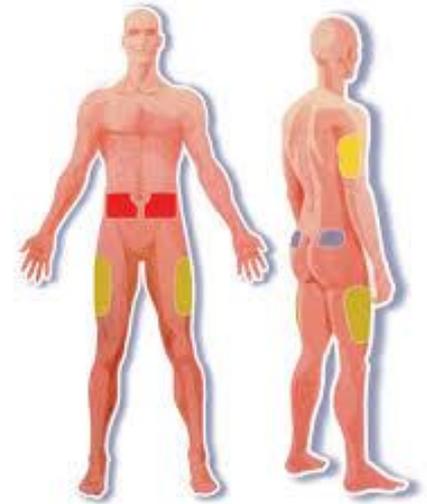
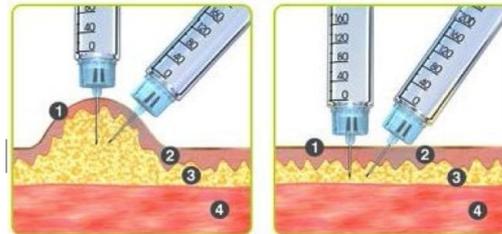
Modalités de prescription

- Initiale hospitalière et renouvellement annuelle
- Réservée à un médecin spécialiste en pédiatrie et/ou endocrinologie.

- Ordonnance de médicaments d'exception
- Délivrance en officine mensuelle

Modalités d'administration

- Injection sous cutanée
- Quotidienne (6J ou 7J/7J)
- Le soir
- Posologie variable selon (mg/Kg/J)
- Conservation au froid ou température ambiante selon les marques



Effets attendus

- Amélioration du pronostic statural
- Eviter les complications métaboliques liées au déficit somatotrope (hypoglycémie)
- Améliorer la composition corporelle
- Mais grande variabilité de réponse au traitement par GH
- Donc nécessite une réévaluation à 1 an et à 2 ans.



Tolérance et effets indésirables

- Tolérance excellente (Réactions cutanées localisées, douleur injection, lourdeur psychologique)
- Effets secondaires exceptionnels chez l'enfant (1/1000):
 - Hypertension intra crânienne bénigne
 - Epiphysiolyse fémorale
 - Insulinorésistance, intolérance au glucose (1/3000)
 - Gynécomastie,
 - pancréatite
 - arthralgies,
 - oedèmes, synd. Canal carpien
 - Anticorps anti-GH
 -

Effets indésirables à long terme ?

- Recul encore faible
- Etude en cours
- Théorie = augmentation de l'IGF1
- Étude de Bell J et al. JCEM 2010 (GHD, Turner, IRC, ISS, autres..sur 20 ans)*
 - hGH n'augmente pas le risque de 1er cancer
- Pourrait augmenter le risque d'apparition d'un 2ème cancer chez sujets prédisposés (ayant été Tt d'un 1er cancer)

Effets indésirables à long terme ?

- Etudes « post AMM »
- - KIGS (Pfizer) = 50 000 patients; NCGS..
- - ont permis de détecter événements indésirables survenant sous Tt
- - nombreuses publications globalement rassurantes
- - Mais, le suivi s'arrête avec la fin du Tt avec durée moyenne de suivi 3-4 ans

- Une étude portant sur les patients traités par hormone de croissance extractive en Grande Bretagne

- Deux études sur les patients traités par hormone de croissance après un cancer Tt dans l'enfance: risque plus élevé (x2?) d'un second cancer

Etude SAGhE (cohorte française)

□ Mortalité globale :

– 93/6928 observés contre

– 70/6928 attendus (population générale)

□ Facteurs associés:

– Taille: risque semble modérément plus fort pour les enfants les plus petits

– Dose d'hormone de croissance: risque semble plus fort chez ceux qui ont reçu des doses plus élevées (>50 ug/k/j) (petit nombre)

JC Carel et al. JCEM 201



Etude SAGhE

• Causes de décès diverses :

- - Accidents: 1^{ère} cause - attendu = observé
 - Cancers: attendu = observé
 - tumeurs osseuses attendu (0,6) < observé (3)
 - Pb cardiovasculaires : attendu (2,9) < observé (9) –
 - Causes inconnues : attendue (6,2) < observé (21)

• Etude Européenne :

- Absence de signal

• *JC Carel et al. JCEM 2011 L Savendhal et al. JCEM 2011*

Etude SAGhE = avis des experts

(Investigateurs de l'étude SAGhE / pédiatres endocrinologues

Agences du médicament Française, Européenne et Américaine)

- Ne remettent pas en cause les traitements par l'hormone de croissance
- Ne permettent pas de conclure sur le rôle causal du traitement comme cause des observations
- Vigilance concernant les fortes doses
- Nécessité de faire des études sur la morbidité et dans d'autres pays – En cours

Conclusion

- Surveillance de la croissance (poids et taille, noté dans le carnet de santé)
- Traitement qui reste lourd au quotidien
- La réponse au traitement n'est pas toujours la même
- Avenir ? =
GH retard (injection hebdomadaire...)



Merci

